

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 26 MAR 2003

PO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 02 487.1

Anmeldetag: 23. Januar 2002

Anmelder/Inhaber: Photonamic GmbH & Co KG,
Hamburg/DE

Erstanmelder: medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH, Hamburg/DE

Bezeichnung: Dermales Applikationssystem für Aminolävin-
säure-Derivate

IPC: A 61 L, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Waasmaier

Waasmaier

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy

UEXKÜLL & STOLBERG

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4
D - 22607 HAMBURG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandstr. 3
20354 Hamburg

DR. J.-D. RHR. von UEXKÜLL (-1992)
DR. ULRICH GRAF STOLBERG (-1998)

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE
DIPL.-ING. ARNULF HUBER
DR. ALLARD von KAMEKE
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER
DR. PETER FRANCK
DR. GEORG BOTH
DR. ULRICH-MARIA GROSS
DR. HELMUT van HEESCH
DR. JOHANNES AHME
DR. HEINZ-PETER MUTH
DR. MARTIN WEBER-QUITZAU
DR. BERND JANSSEN
DR. ALBRECHT von MENGES
DR. MARTIN NOHLEN
MÜNCHEN
DIPL.-ING. LARS MANKE
RECHTSANWALT IN HAMBURG
DR. FRANK DETTMANN

22. Januar 2002
P 59431 WE

Dermales Applikationssystem für Aminolävulinsäure-
Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft ein dermales Applikationssystem für Aminolävulinsäure-Derivate.

Die topische Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (δ -ALA; im folgenden als ALA oder 5-ALA bezeichnet) bei der Behandlung oberflächlicher Hauttumoren, insbesondere von Basaliomen, ist erstmals 1990 von Kennedy et al. (J. Photochem. Photobiol. B. 6 (1990) 143-148) beschrieben worden, wobei in erster Linie visuell erkennbare Tumoren lokal mit ALA in Kontakt gebracht werden. Dabei wird ALA selektiv von Tumor-Gewebe aufgenommen und angereichert, wodurch es nur dort zu einer vermehrten Porphyrinbildung und -konzentration führt, während das gesunde Gewebe im wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Die Wirkung von ALA beruht auf der Stimulierung der körpereigenen Porphyrinbildung. Da das Porphyrin bei Bestrahlung stark fluoresziert, kann die ALA- bzw. Porphyrin-Anreicherung im Tumorgewebe zur Diagnose präkanzeröser und kanzeröser Läsionen sowie zur photodynamischen Therapie von Tumorerkrankungen ausgenutzt werden.

Der pharmazeutischen Formulierung von Präparaten von ALA und dessen Derivaten sind durch die Instabilität von 5-ALA und ALA-Derivaten in wässriger Lösung praktische Grenzen gesetzt. So erweist sich ALA bei sehr niedrigem pH-Wert als ausreichend
5 stabil, mit zunehmendem pH-Wert sinkt die Stabilität aber stetig (vergl. Rodriguez et al., S.P.I.E. (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) 2371 (1995) 204-209). Eine frische ALA-Lösung weist beispielsweise bei einem etwa physiologischen pH-Wert von 8 nach knapp zwei Wochen nur noch etwa 10% unzer-
10 setzten Wirkstoff auf. Aus diesem Grund sind im Handel ALA-Fertigpräparate wie Lösungen und Salben nicht erhältlich, sondern sie müssen, ausgehend von reiner ALA, unmittelbar vor der Anwendung frisch zu bereitet werden und weisen dann eine sehr begrenzte Haltbarkeit auf, die typischerweise weniger als zwei
15 Wochen beträgt.

Eine im Stand der Technik bekannte 5-ALA Methylester-Salbe (Metvix[®]) ist nach Öffnung ebenfalls nur wenige Tage im Kühlschrank haltbar.

20

EP 0 704 209 A1 betrifft ALA-enthaltende Zusammensetzungen, insbesondere in Form von Gelen, Emulsionen und dergleichen, mit den oben beschriebenen Nachteilen.

WO95/05813 und WO96/06602 offenbaren Zusammensetzungen zur dermalen Applikation von ALA, die eine vergleichsweise niedrige Freisetzungsgeschwindigkeit für den Wirkstoff aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Präparat
30 zur Verfügung zu stellen, das ALA-Derivat enthält, in Form einer fertigen Formulierung vorliegt und eine Lagerstabilität bei minimierter Zersetzung des ALA-Derivats aufweist.

Die Aufgabe wird durch das dermale Applikationssystem der vor-
35 liegenden Erfindung gelöst. Bei diesem System handelt es sich um ein selbstklebendes Matrixsystem, dessen Polymermatrix kristal-

lines Aminolävulinsäure-Derivat im Teilchengrößenbereich kleiner
ca. 200 μm enthält.

Unter "Derivat" wird vorliegend eine chemisch modifizierte Form
5 von ALA verstanden, wie z.B. Salze oder Ester von ALA.

Die genannten Derivate schließen die in WO 96/28412 offenbarten
Verbindungen ein, insbesondere Verbindungen der allgemeinen
Formel $\text{R}^2\text{N}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COOR}^1$, wobei R^1 einen Alkylrest darstellen
10 kann, der wahlweise durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyloxy-, Alkoxy-
Carbonyloxy-, Amino-, Aryl, Oxo-, oder Fluorgruppe substituiert
und wahlweise durch Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel-, oder
Phosphoratome unterbrochen ist, und R^2 jeweils unabhängig von
einander ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe wie R^1 darstellt,
15 einschließlich Salze derselben. Gemäß einer bevorzugten Ausführ-
ungsform ist die Aryl-Gruppe ein Phenylrest oder ein monoglied-
riger 5- bis 7-gliedriger heteroaromatischer Rest. R^1 kann eine
lineare oder verzweigte, unsubstituierte Alkylgruppe (allgemeine
Formel $-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$; n ist eine natürliche Zahl von 1 bis 10) sein.
20 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind 5-Aminolävulinsäureme-
thylester, 5-Aminolävulinsäureethylester, 5-Aminolävulinsäure-
propylester, 5-Aminolävulinsäurebutylester, 5-Aminolävulinsäure-
pentylester, 5-Aminolävulinsäurehexylester, 5-Aminolävulinsäure-
heptylester, 5-Aminolävulinsäureoctylester, oder pharmazeutisch
35 akzeptable Salze davon. Die Herstellung dieser Verbindungen ist
beispielsweise in WO 96/28412 beschrieben.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das
Applikationssystem ein oder mehrere ALA-Derivate, gegebenenfalls
30 in Kombination mit kristalliner Aminolävulinsäure (ALA), enthal-
ten. Soweit im folgenden von ALA oder ALA-Derivat die Rede ist,
können darunter auch die erwähnten Kombinationen verstanden
werden.

35 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise
festgestellt, daß eine schnelle Freigabe der ALA oder des ALA-
Derivats durch die Wahl der selbstklebenden Polymermatrix nicht

nachteilig beeinflußt wird. Aufgrund des ausgewählten Kristallgrößenbereichs wird die Sedimentation der ALA-Kristalle (bzw. der Kristalle des ALA-Derivats) verhindert, und es herrscht eine homogene Wirkstoff-Verteilung in der Matrix vor.

5

Als dermale Applikationssysteme kommen insbesondere die bislang bekannten Matrixsysteme des PSA-Typs (PSA: Pressure-Sensitive Adhesive) in Betracht, wie sie z.B. in Sugibayashi et al., J. Control. Rel. 29 (1994) 177-185 (vergl. insbesondere Figuren 1a und 1e), oder in der Monographie "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen" (Kapitel "Transdermale Therapeutische Systeme", M. Dittgen; Herausgeber: R. Müller, G. Hildebrand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997) beschrieben sind.

10

15

Das erfindungsgemäße Applikationssystem enthält vorzugsweise eine wasserdurchlässige Polymermatrix, die besonders bevorzugt nur bedingt wasserdurchlässig ist.

20 Die selbstklebende Polymermatrix wird bevorzugt aus Polymeren aus der Gruppe bestehend aus

- a) Acrylaten,
- b) Silikonpolymeren und
- c) Polyisobutylen

gebildet, die gegebenenfalls zusätzliche Weichmacher, wie z.B. Citronensäureestern (z.B. Acetyltributylcitrat, ATBC), enthält.

30 Bei der Wahl der Matrices sind Polymere bevorzugt, die gegenüber ALA nur ein geringes Lösungsvermögen aufweisen, wie z.B. Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Copolymerisat (Eudragit NE). Von Vorteil ist ferner eine ausreichende Klebrigkeit, die die Herstellung von selbstklebenden Matrixsystemen ermöglicht, was
35 durch Zusatz von Weichmachern (wie z.B. ATBC) erreicht werden kann.

Als selbstklebende Polymermatrix ist Eudragit NE (NE) mit Acetyltributylcitrat (ATBC) als Weichmacher besonders bevorzugt, insbesondere im Massenverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich gezeigt, daß ALA-Kristalle (bzw. Kristalle des ALA-Derivats) mit einem (mittleren) Durchmesser von weniger als 200 μm , vorzugsweise 20 bis 200 μm , besonders bevorzugt 30 bis 190 μm , von besonderem Vorteil sind. Am meisten sind Kristalle mit einem Durchmesser von 90 bis
10 160 μm bevorzugt.

Im erfindungsgemäßen dermalen Applikationssystem wird ALA oder dessen Derivat vorzugsweise in einer Konzentration von bis zu 50 Gew.-%, insbesondere von mindestens 1 Gew.%, bezogen auf die
15 fertige Polymermatrix eingesetzt. Besonders bevorzugt ist eine ALA-Konzentration von etwa 20 Gew.-%.

Eine erfindungsgemäß besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Applikationssystem, bei dem die Kristalle
20 einen Durchmesser von 90 bis 160 μm besitzen und die Polymermatrix aus Eudragit NE (NE) und Acetyltributylcitrat (ATBC) im Gewichtsverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 besteht, wobei ALA in einer Konzentration von bis zu 50 Gew.-% bezogen auf die fertige Polymermatrix vorliegt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung dieses Applikationssystems, bei dem man gefriergetrocknetes Eudragit NE (NE) mit Acetyltributylcitrat (ATBC) in Aceton im Massenverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 auflöst, man an-
30 schließend gemahlener Aminolävlinsäure im Teilchengroßenbereich von 90 bis 160 μm in der Acetonlösung dispergiert und man die so erhaltene Dispersion zu einem dünnen Film auf einen Träger (eine Abdeckfolie) zieht, für 45 Minuten bei 60°C trocknet.

35 Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann man anstelle eines ALA-Derivats auch eine Mischung verschiedener

ALA-Derivate oder eine Mischung aus einem oder mehreren ALA-Derivaten und ALA verwenden.

Das hiermit zur Verfügung gestellte Applikationssystem zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß ALA bzw. dessen Derivat im Gegensatz zu Wirkstoffen herkömmlicher Pflastersysteme bzw. transdermaler Applikationssysteme sehr rasch freigesetzt wird und in die Haut eindringen kann. Die hohe Freisetzungsgeschwindigkeit war vor dem Hintergrund der bislang verfügbaren Daten und Kenntnisse auf dem Gebiet der transdermalen therapeutischen Systeme ebensowenig vorhersehbar wie die extrem hohe Lagerstabilität und die dadurch ermöglichte lange Aufbewahrungsdauer (d.h. Lagerfähigkeit bei minimaler Zersetzung von ALA bzw. von dessen Derivat).

15

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden durch das Applikationssystem innerhalb von 30 Minuten mindestens 30% der in der Polymermatrix dispergierten bzw. suspendierten ALA oder ALA-Derivats freigesetzt. Durch diese schnelle Wirkstoff-Freigabe kann die Einwirkzeit des Applikationssystems gegenüber herkömmlichen Applikationen mittels Salben oder Cremes verkürzt werden, d.h. die Verweilzeit des dermalen Applikationssystems ist deutlich geringer als die Anwendungsdauer bisher verwendeter ALA-haltiger Salben oder Cremes zur Applikation der gleichen Wirkstoffmenge. Gegenüber den erwähnten Salben oder Cremes weist das Applikationssystem ferner den Vorteil auf, daß ALA erzielt in einem scharf begrenzten Hautareal appliziert werden kann, während die bislang im Stand der Technik verwendeten Applikationsformen dies nicht ermöglichen und es daher auch zur Penetration umliegender Hautregionen kommt.

30

Mit dem dermalen Applikationssystem der vorliegenden Erfindung wird somit erstmals eine stabile, fertige Zubereitung von ALA bzw. eines ALA-Derivats zur Verfügung gestellt, die auch nach Lagerung über einen Zeitraum von einigen Wochen bis mehreren Monaten keine wesentliche Zersetzung von ALA oder des Derivats aufweist. Wie überraschenderweise festgestellt wurde, bestehen

35

bei dem erfindungsgemäßen System unmittelbar nach Herstellung sowie nach sechsmonatiger Lagerung bei 25°C keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Wirkstoff-Freigabe und Hautpermeation *in vitro* oder *in vivo*.

5

Das erfindungsgemäße Applikationssystem ist gegenüber einer Salbe deutlich praktikabler, da es während der Applikationsdauer keine zusätzliche Abdeckung erfordert, um die Kleidung des Patienten zu schützen. Ferner wird keine zusätzliche Lichtschuttschicht benötigt, um den Wirkstoff vor vorzeitiger Bestrahlung zu schützen.

10

Das genannte Applikationssystem ist zur Verwendung bei der photodynamischen Therapie und/oder Diagnose von präkanzerogenen oder kanzerogenen Läsionen der Haut, insbesondere von Hauttumoren (Basaliomen), besonders geeignet.

15

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen beschrieben, wobei anstelle von ALA auch die vorstehend genannten ALA-Derivate, insbesondere 5-Aminolävulinsäuremethylester, 5-Aminolävulinsäureethylester, 5-Aminolävulinsäurepropylester, 5-Aminolävulinsäurebutylester, 5-Aminolävulinsäurepentylester, 5-Aminolävulinsäurehexylester, 5-Aminolävulinsäureheptylester, und 5-Aminolävulinsäureoctylester, verwendet werden können.

20

3

BEISPIELE

Beispiel 1

30

Herstellung eines erfindungsgemäßen dermalen Applikationssystems:

35

Die Pflasterherstellung kann mittels "Solvent Evaporation", "Hot Melt" oder anderer geeigneter Verfahren erfolgen (vgl. z.B. T. Peterson et al., "Design, Development, Manufacturing and testing of Transdermal Drug Delivery Systems" in "Transdermal and Topi-

cal Drug Delivery Systems"; T. Ghosh und W. Pfister, Ed.; Interpharm Press 1997, Buffalo Grove, IL/USA). Dies soll am Beispiel des "Solvent Evaporation"-Verfahrens veranschaulicht werden.

5 Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird ALA, ein ALA-Derivat oder eine Mischung derselben, erst gemahlen und klassifiziert, wobei der Teilchengroßenbereich 90 bis 160 μm verwendet wurde. Gefriergetrocknetes Eudragit NE (NE:Trägerpolymer) wird zusammen mit Acetyltributylcitrat (ATBC; Weichmacher) in
10 Aceton im Verhältnis NE/ATBC zwischen 1:0,5 und 1:2,5 aufgelöst. Anschließend erfolgt Zugabe und Dispersion von ALA und/oder ALA-Derivat (s.o.) in Konzentrationen in den fertigen Filmen bis zu 50 Gew.-% (% g/g). Die Zubereitung wird anschließend zum dünnen
15 Film auf eine Abdeckfolie gezogen und 45 Min. bei 60°C getrocknet. Als Abdeckfolie (bzw. Abziehfolie für die Seite des Films, die mit der Haut in Kontakt kommt) eignet sich besonders Melinex 813 bzw. eine silikonisierte Abdeckfolie.

Die Filmklebrigkeit kann durch den Gehalt an ALA und/oder ALA-Derivat (s.o.), durch das verwendete Polymer und den Anteil an
20 Weichmacher (hier ATBC) variiert werden. Die Wirkstoff-Freigabe sowie deren Permeation durch intakte Haut wird durch ATBC beeinflusst (Weichmachereffekt bzw. Permeationsförderungseffekt).

25 Im Gegensatz zu den herkömmlichen transdermalen therapeutischen systemen (TTS) liegt ALA und/oder ALA-Derivat (s.o.) bei allen Beladungen \geq ca. 1 Gew.-% (% g/g) größtenteils suspendiert in der lipophilen NE/ATBC-Matrix vor.

30 Beispiel 2

Die ALA-Partikel haben eine Größe zwischen ca. 90 und 160 μm und sind im Pflaster homogen verteilt.

35 Eine homogene Verteilung der ALA-Partikel im fertigen Pflaster erfordert eine Minimalisierung der Sedimentation der Partikel im

flüssigen Polymer/Weichmacher/ALA-Zubereitung während der Pflasterherstellung. Dies erfolgt mittels Optimierung der Viskosität der Zubereitung durch Einstellung der Polymerkonzentration. Das Sedimentationsverhalten der ALA-Teilchen wird
5 durch eine Erhöhung der Viskosität reduziert.

Konzentration von NE[%g/g] in Lösung	Viskosität der Lösung [mPas]	Sinkgeschwindigkeit der ALA-Teilchen* in Lösung [$\mu\text{m}/10\text{s}$]
12	446	396
18	2180	119
24	3510	3

* Siebfraktion 60-90 μm

15

Eine angesetzte NE-Konzentration von $\geq 25\%$ g/g gewährleistet eine minimale Sedimentationsgeschwindigkeit der ALA-Teilchen.

20 Für andere Polymermatrices, d.h. andere Polymere, können sich andere ALA-Partikelgrößen als vorteilhaft erweisen, die vom Fachmann gemäß den vorliegenden Informationen und Beispielen auf einfache Weise ermittelt werden können.

Beispiel 3

ALA im Pflaster ist langzeitstabil.

30 Die ALA-Freigabe bzw. Hautpermeation aus dem Pflaster direkt nach Herstellung sowie nach 6-monatiger Lagerung bei 25°C zeigt keine wesentlichen Unterschiede (Fig. 1):

35 Zur Bestimmung des Freigabeprofils wird das Pflaster in eine Diffusionszelle nach Franz (vgl. z.B. K. Tojo, "Designated Calibration of in vitro Permeation Apparatus" in "Transdermal Controlled Systemic Medication"; Y. Chien, Ed., Marcel Dekker,

1987) bei 33 °C eingespannt. Proben der wässrigen Akzeptorlösung werden nach verschiedenen Zeiten gezogen und deren ALA-Gehalt mittels Fluoreszenz/Derivatisierungs-HPLC-Methode bestimmt.

5 Beispiel 4

Durch Anwendung eines Pflasters kann ALA homogen auf Hautläsionen aufgetragen werden.

- 10 Die extrem leichte Handhabung der Pflastersysteme stellt gegenüber Salbengrundlagen eine wesentliche Verbesserung für Arzt und Patient dar. Ein entsprechendes ALA-haltiges Pflaster kann auf das zu behandelnde Hautareal recht genau zugeschnitten werden. Dies vermindert die Mitbehandlung der umrandeten Haut-
15 fläche, die mit Pflaster nicht beklebt ist.

Durch die Applikation via Pflaster kommt es zu einer scharf begrenzten Applikation, ohne umliegende Hautregionen mit zu penetrieren.

20

Nach 3h Applikation eines mit 20% ALA-beladenen Pflasters (Eudragit NE/Acetyltributylcitrat 1:1) auf Unterarm wird die Fluoreszenz der Hautareale gemessen. Fig. 2 zeigt, daß die Fluoreszenz scharf auf die Pflastergröße begrenzt ist und ein
homogenes Aussehen hat.

Beispiel 5

- Überraschenderweise wird im Gegensatz zu herkömmlichen TTS ein
30 hoher Anteil der Wirkstoffbeladung innerhalb kürzester Zeit freigesetzt.

Konventionelle TTS sind mit einer Vielfalt der eigentlich erforderlichen Dosis des Wirkstoffs beladen (Dittgen, M. "Trans-
35 *dermale Therapeutische Systeme*" in "Pharmazeutische Technologie; *Moderne Arzneiformen*"; Müller, R. & Hildebrand, G., Ed.;

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997). Diese überhohe Beladung ist notwendig, damit der Wirkstoff über einen Zeitraum von 1-7 Tagen annähernd mit konstanter Geschwindigkeit durch passive Diffusion freigesetzt wird. Während dieser Applikationszeit wird nur ein Anteil <50% der Gesamtwirkstoffbeladung freigesetzt.

Vergleichsbeispiel 1: Scopolamin TTS (Ciba) ist ein membrangesteuertes Pflaster und enthält insges. 1,5 mg Scopolamin. Es gibt 170µg Scopolamin/Tag ab und wird 3 Tage getragen. Am Ende des dritten Tages werden daher ca. 30% der Gesamtwirkstoffbeladung freigesetzt.

Vergleichsbeispiel 2: Estraderm TTS 25 (Geigy) ist ein klebstoffmembrangesteuertes Pflaster und enthält insges. 2 mg Estradiol. Es setzt 25 µg Estradiol/Tag frei und wird 3-4 Tage getragen. Während dieser Applikationszeit werden daher ca. 5% der Gesamtwirkstoffbeladung freigesetzt.

Im Gegensatz zu konventionellen TTS wurde überraschenderweise eine extrem rasche Freigabe der ALA aus dem NE/ATBC-Suspensionspflaster festgestellt. Fig. 3 zeigt das in vitro gemessene Freigabeprofil für ALA aus dem 250 µm-dicken Pflaster aus NE/ATBC (1:2,5) mit 20% g/g ALA-Beladung (Siebfraktion 90-160 µm). Das Pflaster enthielt ins. ca. 4 mg ALA/cm² und hatte bereits nach 1 Minute mehr als 500 µg ALA (entsprechend 12,5% der Gesamtwirkstoffbeladung) freigesetzt. Nach 30 Min. waren mehr als 1,3 mg ALA (entspricht 32 % der Gesamtwirkstoffbeladung) freigesetzt. Die Freigabepprofile wurden wie in Beispiel 3 beschrieben durchgeführt.

Der Grund für diese extrem rasche Freigabe ist auf den besonderen Aufbau bzw. die Morphologie des dermalen Applikationssystems (Suspensionspflasters) zurückzuführen. Bedingt durch die Anwesenheit suspendierter ALA in der NE/ATBC-Matrix ragen die 90 bis

160 μm großen ALA-Teilchen teilweise durch die Oberfläche der ca. 250 μm dicken Matrix heraus (vgl. Fig. 4).

5 Nach kurzem Kontakt mit dem wässrigen Freigabemedium sind die durch die Oberfläche herausragenden ALA-Teilchen nicht mehr erkennbar (Fig. 5).

10 Diese unerwartet schnelle "Oberflächenauflösung" der ALA-Teilchen ist eine direkte Konsequenz ihrer hohen Hydrophile und führt zur beobachteten extrem raschen Freigabe der ALA aus dem Pflaster (vergl. Fig. 3).

Beispiel 6

15 Die Einwirkzeit des Plastersystems für die Photodynamische Therapie (PDT) ist gegenüber anderen Applikationen mit Salben oder Cremes um ca. 30% verkürzt.

20 Bestimmung der Permeation von Wirkstoffen durch Membranen aus exzidiertem humanem Stratum Corneum/Epidermis kann mittels Franzzellen durchgeführt werden und stellt ein geeignetes Modell für die in vivo Aufnahme durch menschliche Haut dar. Fig. 6 zeigt das Freigabe/Permeationsprofil für ALA aus dem NE/ATBC (1:2,0)-Pflaster mit Filmdicke 250 μm und beladen mit 20% ALA der
25 Siebfraktion 90 bis 160 μm .

Nach 24 h haben bereits ca. 300 μg ALA die Humanhautmembran passiert. Im Vergleich dazu zeigen Fig. 7 und 8 die deutlich geringere Freigabe/Permeationsprofile der ALA aus den Salben-
30 grundlagen Psoralon-Fettcreme[®] (enthält 10 Gew.-% ALA) und Hydroxyethylcellulosegel (enthält 10 Gew.-% ALA).

Aus beiden Salbengrundlagen haben nach 24 h weniger als 10 μg ALA die Humanhautmembran passiert. Offensichtlich wird ALA aus dem
35 Pflastersystem rascher und in wesentlich größeren Mengen durch

die Humanhautmembran resorbiert. Ein Vergleich der Permeationsraten macht dies quantitativ deutlich:

System/Grundlage	Permeationsrate [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]
Pflaster NE/ATBC (1:2)	12
Psoralon-Fettcreme [®]	0,3
Hydroxyethylcellulosegel	0,18

Eine raschere bzw. stärkere Wirkung des Pflasters gegenüber der Salbengrundlage während der in vivo PDT ist daher zu erwarten.

Fig. 9 zeigt die gemessene Fluoreszenzintensität an gesunden Probanden (Unterarm) in Abhängigkeit der Zeit. Die Intensität des mit 20%iger ALA beladenen NE/ATBC (1:2)-Pflasters betrug nach 2 h ca. 80% und nach 3 h ca. 140% einer Standardfluoreszenzzubereitung. Eine 50%ige ALA-Beladung des Pflasters gibt im Vergleich zur 20%igen Beladung der Pflaster keine weitere Steigerung in der Fluoreszenzintensität. Die gemessene Fluoreszenzintensität mit Psoralon-Fettcreme[®] (20% ALA-Beladung) nach einer Inkubationszeit von 3h ist deutlich niedriger (um ca. 60% als die aus dem NE/ATBC(1:2)-Pflaster (20% ALA-Beladung) bei gleicher Tragezeit (3h). Mit dem erfindungsgemäßen Applikationssystem lassen sich somit deutlich kürzere Inkubations-(Applikationszeiten erzielen als mit Applikationsformen wie Salben oder Cremes.

Patentansprüche:

1. Dermales Applikationssystem, das ein selbstklebendes Matrixsystem ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix ein kristallines Aminolävlinsäure-Derivat (ALA-Derivat) enthält, wobei die Kristalle des ALA-Derivats eine Größe von weniger als etwa 200 μm aufweisen.
2. Applikationssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix wasserdurchlässig ist.
3. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix aus Polymeren aus der Gruppe bestehend aus
 - a) Acrylaten,
 - b) Silikonpolymeren und
 - c) Polyisobutyleneausgewählt ist.
4. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen (mittleren) Durchmesser von 30 bis 190 μm haben.
5. Applikationssystem nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen (mittleren) Durchmesser von 90 μm bis 160 μm haben.
6. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminolävlinsäure-Derivat in einer Konzentration von 1 bis 50 Gew.-% bezogen auf die fertige Polymermatrix vorliegt.
7. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen

Durchmesser von 30 bis 190 μm besitzen und die Polymermatrix aus Eudragit NE (NE) und Acetyltributylcitrat (ATBC) im Gewichtsverhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 besteht, wobei das ALA-Derivat in einer Konzentration von 1 bis 50 Gew.-% bezogen auf die fertige Polymermatrix vorliegt.

8. Applikationssystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristalle des ALA-Derivats einen Durchmesser von 90 bis 160 μm besitzen.
9. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es innerhalb von 30 Minuten mindestens 30 % des ALA-Derivats freisetzt.
10. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das ALA-Derivat eine Verbindung der allgemeinen Formel $\text{R}^2\text{N-CH}_2\text{COCH}_2\text{COOR}^1$ ist, wobei R^1 ein Alkylrest ist, der wahlweise durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyloxy-, Alkoxy-Carbonyloxy-, Amino-, Aryl, Oxo-, oder Fluorgruppe substituiert und wahlweise durch Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel-, oder Phosphoratome unterbrochen ist, und R^2 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe wie R^1 darstellt, oder ein Salz derselben ist.
11. Applikationssystem nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Arylgruppe ein Phenylrest oder ein monocyclischer 5- bis 7-gliedriger heteroaromatischer Rest ist.
12. Applikationssystem nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 eine unsubstituierte Alkylgruppe ist.
13. Applikationssystem nach den Ansprüchen 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylgruppe 1 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist.

14. Applikationssystem nach den Ansprüchen 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das ALA-Derivat 5-Aminolävulinsäuremethylester, 5-Aminolävulinsäureethylester, 5-Aminolävulinsäurepropylester, 5-Aminolävulinsäurebutylester, 5-Aminolävulinsäurepentylester, 5-Aminolävulinsäurehexylester, 5-Aminolävulinsäureheptylester, 5-Aminolävulinsäureoctylester oder ein Salz desselben ist.
15. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das ALA-Derivat eine Mischung verschiedener ALA-Derivate ist.
16. Applikationssystem nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner kristalline Aminolävulinsäure (ALA) enthält.
17. Applikationssystem nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die ALA-Kristalle einen (mittleren) Durchmesser von 30 bis 190 μm haben.
18. Applikationssystem nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die ALA-Kristalle einen (mittleren) Durchmesser von 90 μm bis 160 μm haben.
19. Verfahren zur Herstellung des Applikationssystems nach den Ansprüchen 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man gefriergetrocknetes Eudragit NE (NE) mit Acetyltributylcitrat (ATBC) in Aceton im Verhältnis NE/ATBC von 1:0,5 bis 1:2,5 auflöst, man anschließend gemahlene ALA-Derivat im Teilchengrößenbereich von weniger als etwa 200 μm in der Acetonlösung dispergiert und man die so erhaltene Dispersion zu einem dünnen Film auf eine Abdeckfolie zieht, für 45 Minuten bei 60 °C trocknet.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man anstelle eines ALA-Derivats eine Mischung verschiedener ALA-

Derivate oder eine Mischung eines oder mehrerer ALA-Derivate mit ALA verwendet.

21. Verwendung eines Applikationssystems nach den Ansprüchen 1 bis 18 bei der photodynamischen Therapie und/oder Diagnose von präkanzerogenen und kanzerogenen Läsionen der Haut.
22. Verwendung eines Applikationssystems nach den Ansprüchen 1 bis 21 bei der photodynamischen Therapie und/oder Diagnose von Basaliomen.

Fig.1: Vergleich der ALA-Freigabe/Permeation durch exzidierte Humanhautmembran aus dem NE/ATBC(1:2)-Pflastersystem (10 Gew.-% ALA-Beladung) direkt nach Herstellung sowie nach 6-monatiger Lagerung.

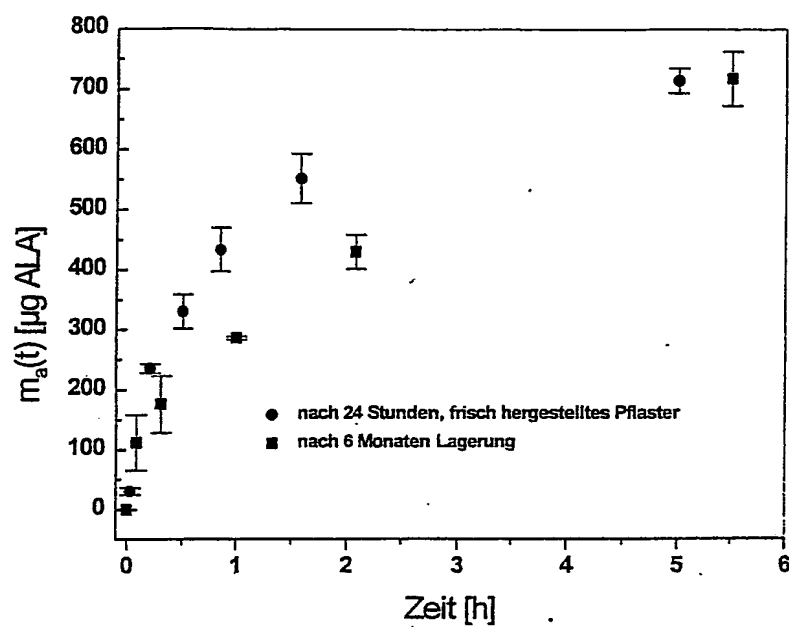


Fig. 2: Fluoreszenz aus Pflaster (Eudragit NE/Acetyltributylcitrat 1:1) 20%ig mit ALA beladen, Applikationszeit 3h

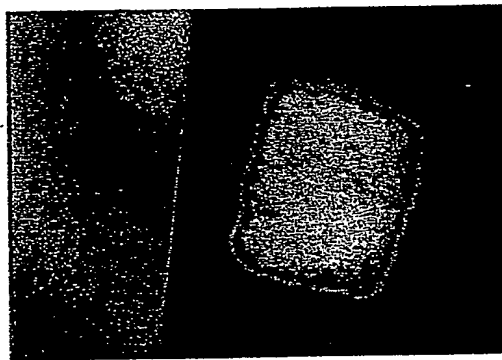


Fig. 3: Freigabeprofil von ALA aus dem NE/ATBC (1:2,5) Pflaster.

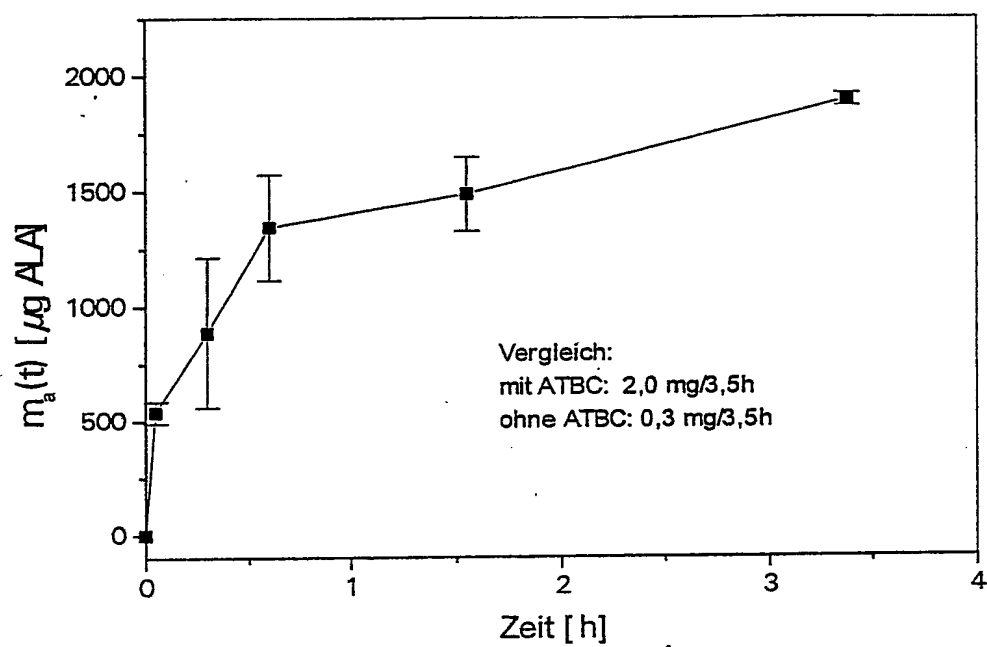


Fig. 4: Scanning Electron Micrograph der Oberfläche eines mit 50% g/g ALA-beladenen Pflasters (NE/ATBC (1:1,5), Film-
dicke 250 μ m, Siebfraktion 90-160 μ m).

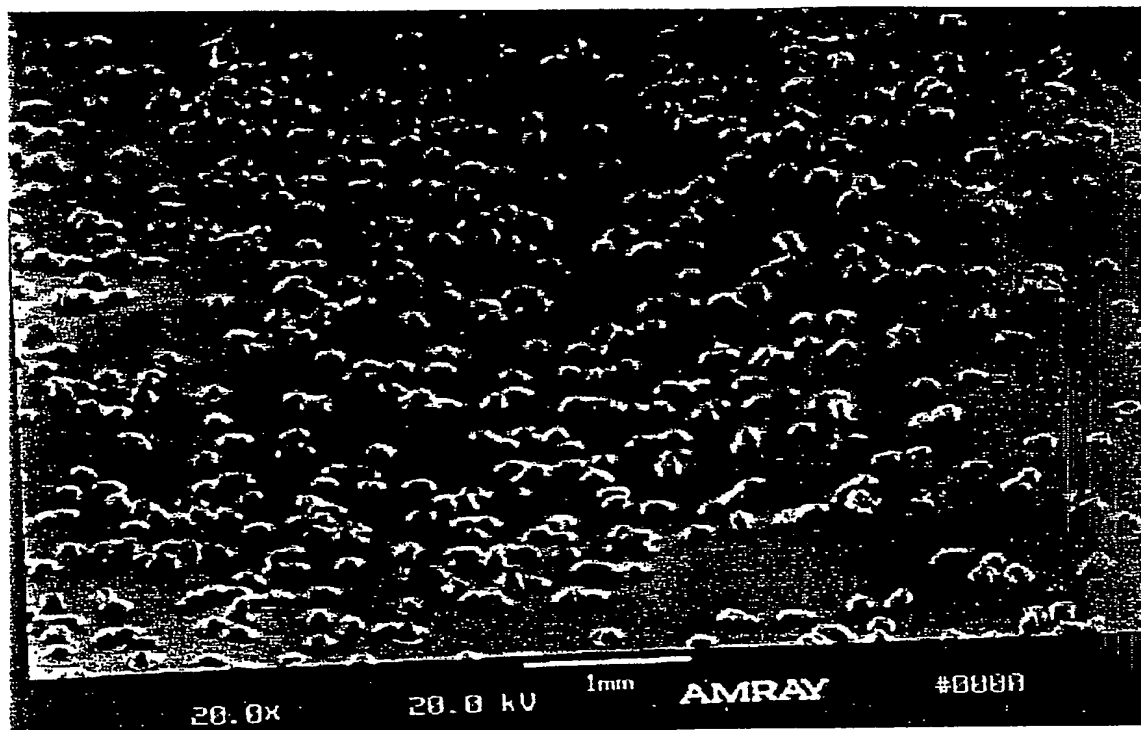


Fig. 5: Scanning Electron Micrograph der Oberfläche eins mit 50% g/g ALA-beladenen Pflasters (NE/ATBC(1:1,5), Film- dicke 250 μ m, Siebfraktion 90-160 μ m) nach 1 Min. Kontakt mit Wasser.

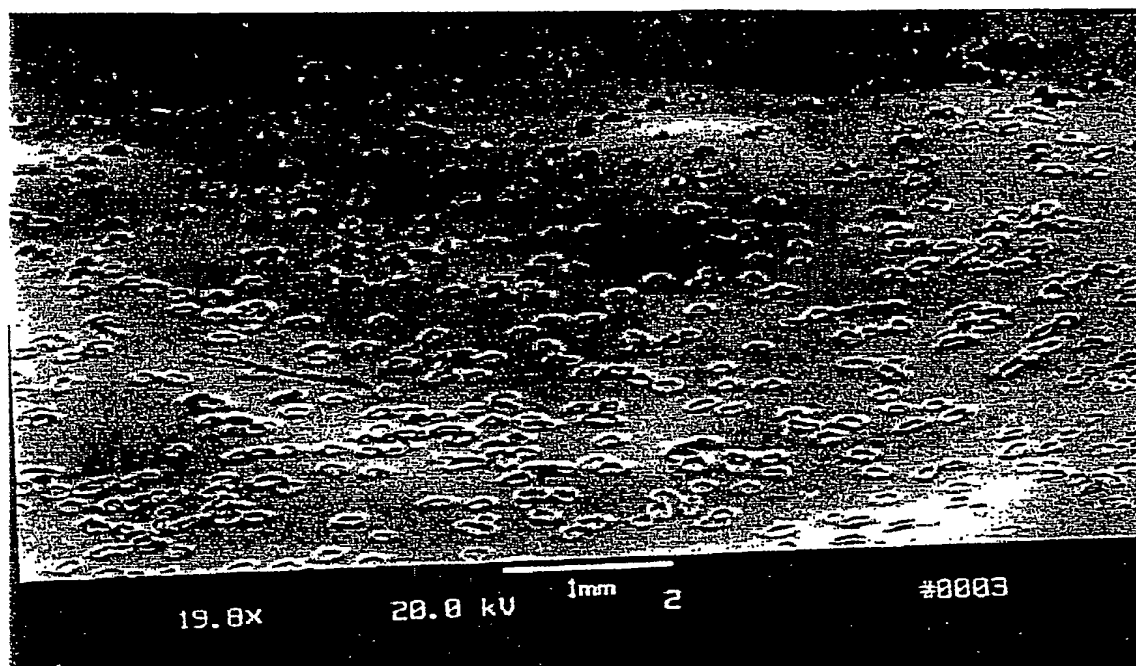


Fig. 6: Freigabe/Permeationsprofil von ALA aus dem NE/ATBC (1:2)-Suspensionspflaster durch exzidiertes humanes Stratum Corneum/Epidermis.

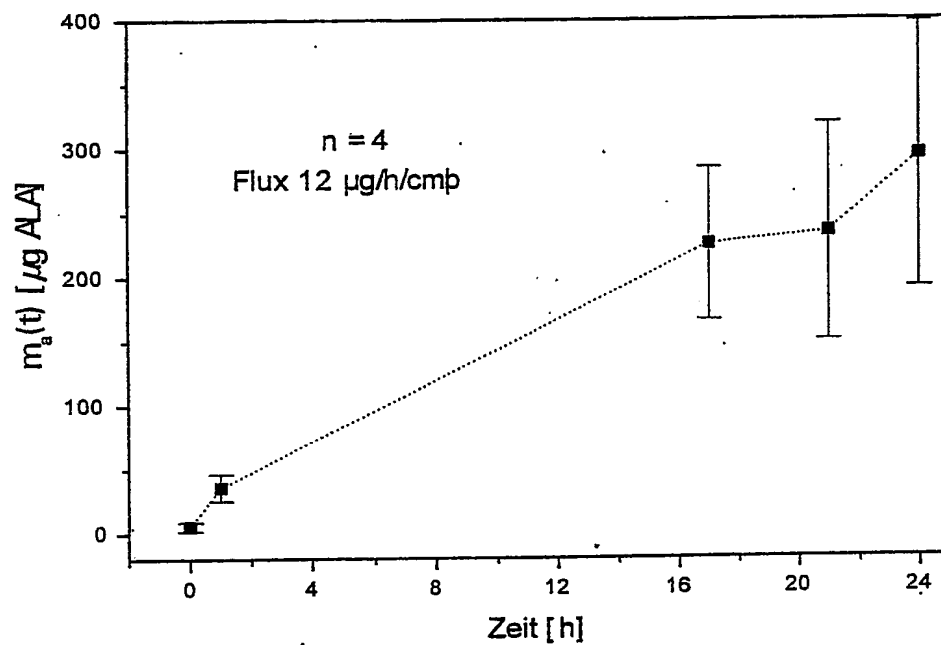


Fig. 7: Freigabe/Permeationsprofile von ALA aus Salbengrundlage Psoralon-Fettcreme (enthält 10 Gew.-% ALA) durch exzidiertes humanes Stratum Corneum/Epidermis.

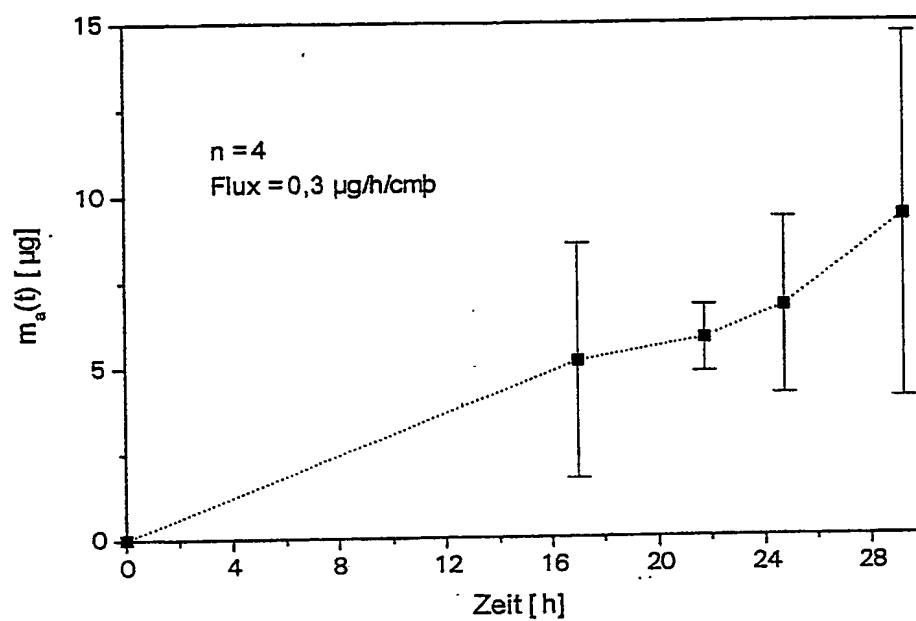


Fig. 8: Freigabe/Permeationsprofile von ALA aus Hydroxyethylcellulosegel (enthält 10 Gew.-% ALA) durch exzidiertes humanes Stratum Corneum/Epidermis.

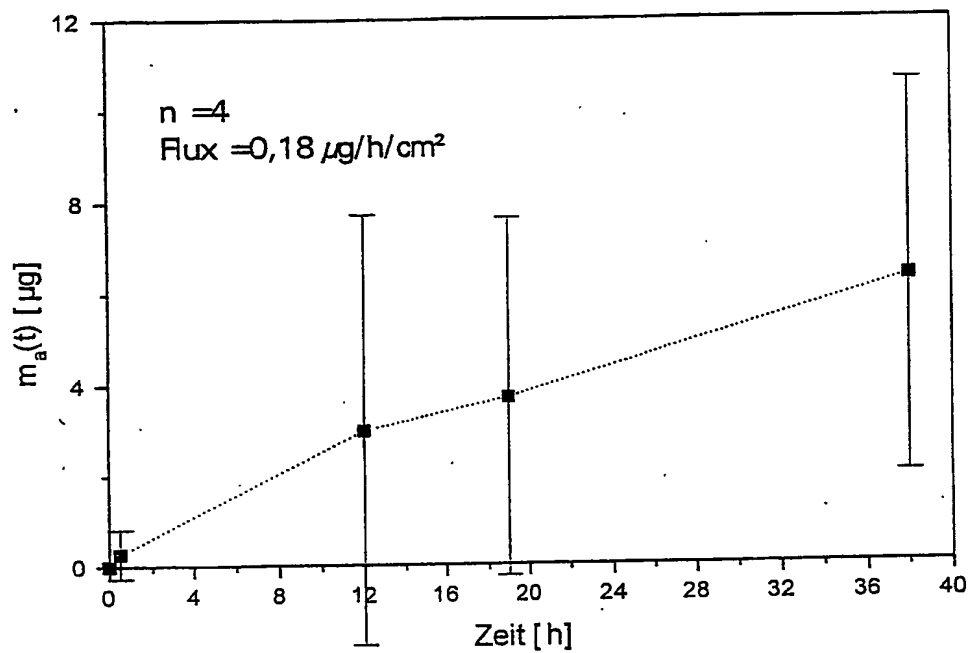
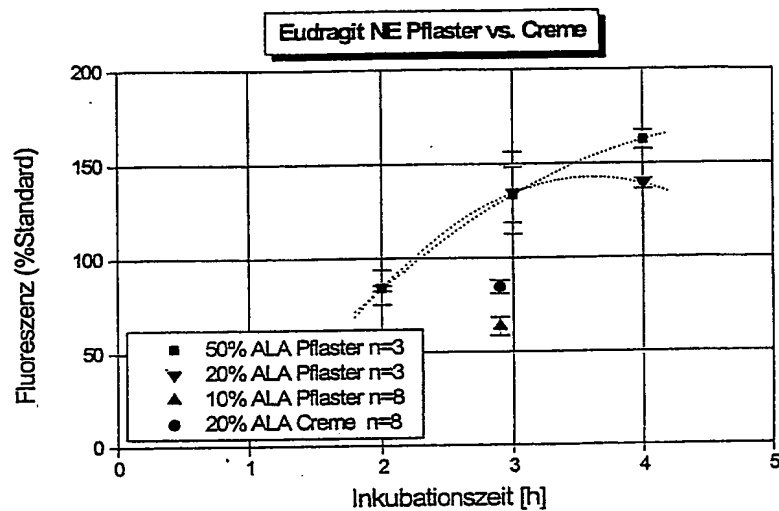


Fig. 9: Fluoreszenzintensität in Abhängigkeit von der Applikationsdauer für dermales Applikationssystem im Vergleich zu Psoralon-Fettcreme.



Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein dermales Applikationssystem für Aminolävulinsäure-Derivate, bei dem es sich um ein selbstklebendes Matrixsystem handelt, das kristallines Aminolävulinsäure-Derivat enthält.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.